Lane Medical Library

Pharmakologische
Untersuchungen über das Vanillin.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 25. Mai 1887

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Constantin von Wistinghausen

aus St. Petersburg.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Hopmann.
- Dd. med. Frosch.
- Cand. phil. R. Ritter.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstr. 158.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0001

Meiner theuren Mutter

und dem

Andenken meines Vaters

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Die Vanilla planifolia Andrews gehört zu den Orchideen. Sie wächst theils wild in den Wäldern der Tropen als klimmende Pflanze, die an Baumstämmen haftet und sich durch Luftwurzeln nährt, theils wird sie vielfach in Mexico, Java, Westindien, Mauritius und namentlich auf der Insel Réunion kultivirt. Aus der schöngefärbten Blume der Vanilla planifol. entwickeln sich schotenförmige Kapseln, welche kleine schwarze Samen enthalten. An der Oberfläche dieser Kapselfrüchte scheidet sich das Vanillin als feiner krystallinischer Ueberzug aus. Anfangs wurden diese feinen Krystalle von Buchholz und Vogel für Benzoësäure gehalten. Bley [1]) bestritt dieses und erkannte die feinen Vanillinkrystalle zuerst als eigenthümliche Substanz.

Gobley [2]) und Stokkebye [3]) unterwarfen das Vanillin zuerst einer genauen chemischen Untersuchung. Gobley stellte sich einen alkoholischen Extract der Vanilleschoten her, den er mit Aether ausschüttelte, den Verdunstungsrückstand mit kochendem Wasser behandelte und den wässerigen Auszug verdampfte. Die so gewonnene Vanillasäure, von Gobley Vanillin genannt, krystallisirte in farblosen, langen, harten, vierseitigen Säulchen, die bei 76° schmolzen. Gobley gab für die Zusammensetzung seines Vanillins die Formel $C_{20} H_6 O_4$, Stokkebye dagegen, der den Schmelzpunkt des Vanillins auf 82° angab, die Formel $C_{34} H_{22} O_{20}$.

---

[1]) Arch. Pharm. Bd. 38.

[2]) Arch. Pharm. Bd. 34.

[3]) Viertelj. pract. Pharm. Bd. 13.

Charles[4]) untersuchte direct die auf der Oberfläche der Vanillaschoten vorhandenen Krystalle und erklärte in Uebereinstimmung mit Stokkebye dieselben für Vanillesäure $C_{16}H_{16}O_6$, während Gobley sie vorher als neutralen Körper aufgestellt und Vanillin genannt hatte. Charles fand den Schmelzpunkt 81—82° und stellte das chemische Verhalten und Eigenthümlichkeiten des Vanillins definitiv fest.

Von grossem Interesse war nun die von Tiemann und Haarmann in Berlin 1874 gemachte Entdeckung, dass man das Vanillin aus dem Cambialsafte der Coniferen, in welchem sich das Coniferin findet, künstlich darstellen kann.

Tiemann und Haarmann[5]) gaben die Darstellung des Vanillins aus dem Coniferin folgendermassen an: Im Frühjahr und im Anfang des Sommers werden frisch gefällte Stämme von Nadelhölzern, z. B. Abies excelsa, pectinata, Pinus Strobus und anderer Coniferen in Stücke zersägt und die einzelnen Theile von der Rinde befreit. Darauf sammelt man den Cambialsaft, befreit den gewonnenen Saft durch Aufkochen und Filtriren von dem darin gelösten Eiweiss und dampft das Filtrat auf etwa $^1/_5$ seines ursprünglichen Volums ein. Die aus der concentrirten Flüssigkeit anschiessenden braungefärbten Coniferinkrystalle werden durch wiederholtes Umkrystallisiren und durch Anwendung von Thierkohle gereinigt und entfärbt. Das so gewonnene reine Coniferin wird mit der zehnfachen Menge destillirten Wassers übergossen, eine kleine Quantität Emulsin hinzugefügt und das Ganze einer Temperatur von 25—36° C. längere Zeit sich selbst überlassen. Es tritt alsdann bald eine Spaltung des Coniferins ein und zwar in Traubenzucker

---

[4]) Journ. Pharm. Chim. Bd. 12.

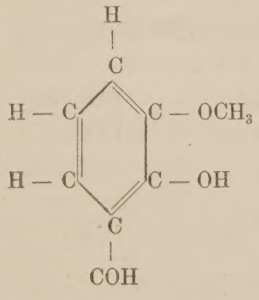
[5]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Berlin. Bd. VII, VIII, IX.

und einen weissen krystallinischen Körper, der die Zusammensetzung $C_{10}H_{12}O_3$ besitzt. Durch Einwirkung von Kaliumbichromatlösung und Schwefelsäure auf dieses Spaltungsprodukt erhält man ein Oxydationsprodukt, das leicht zu isoliren ist und nach Reinigung mit Kohle schöne Krystallnadeln bildet, Geruch, Geschmack des Vanillins, Schmelzpunkt, kurz alle die von Charles festgestellten Eigenschaften der Vanillinkrystalle der Vanilleschoten besitzt.

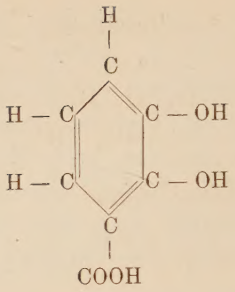
Das Vanillin

$$C_6H_3\begin{cases}OCH_3\\OH\\CHO\end{cases}$$

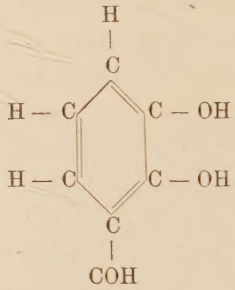
krystallisirt in weissen gelblichen Nadeln, welches im hohen Grade den höchst angenehmen charakteristischen Geruch der Vanilleschoten besitzt. Es schmilzt bei 80—81° C., ist sehr schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser; ebenso in Alkohol, Aether, Chloroform, fetten und ätherischen Oelen. Aus dem Vanillin haben Tiemann und Haarmann die Protocatechusäure darstellen können. Daraus folgt, dass das Vanillin in die Reihe der aromatischen Verbindungen gehört und von einem Benzolmolecül abgeleitet werden muss. Die Constitutionsformel des Vanillins ist:



es ist also das Methylprotocatechualdehyd, denn die Protocatechusäure hat die Formel



und das Aldehyd derselben



Wird das Vanillin vermittelst Kaliumpermanganat oxydirt, so entsteht Vanillinsäure

$$C_6H_3\begin{cases}OCH_3\\OH\\CO\,.\,OH\end{cases}$$

und durch Natriumamalgan reducirt, der zugehörige Alkohol, Vanillylalkohol

$$C_6H_3\begin{cases}OCH_3\\OH\\CH_2\,.\,OH\end{cases}$$

Tiemann und Mendelsohn fanden ferner den zum Vanillylalkohol gehörigen Kohlenwasserstoff in dem Kreosol des Buchenholztheeröles, welches durch Oxydation Vanillinsäure bildet. Es lässt sich demnach folgende Vanillinreihe aufstellen:

Kreosol. $C_6H_3\begin{cases}OH\\OCH_3\\CH_3\end{cases}$

Vanillinalkohol. $C_6H_3\begin{cases}OH\\OCH_3\\CH_2.OH\end{cases}$

Vanillin. $C_6H_3\begin{cases}OH\\OCH_3\\CHO\end{cases}$

Vanillinsäure. $C_6H_3\begin{cases}OH\\OCH_3\\CO.OH\end{cases}$

Wie oben erwähnt, wird das Vanillin durch Oxydation des aus dem Coniferin durch Spaltung gewonnenen Körpers dargestellt. Das Glycosid Coniferin hat die Formel $C_{10}H_{22}O_8$. Durch Einwirkung von Emulsin spaltet es sich in Traubenzucker $C_6H_{12}O_6$ und in ein Spaltungsprodukt $C_{10}H_{12}O_3$. Dieses Spaltungsprodukt muss aber, da es weder Aldehyd- noch Ketoneigenschaften besitzt, als Alkohol aufgefasst werden. Tiemann nennt ihn Coniferilalkohol und stellt die Formel

$$C_6H_3\begin{cases}OH\\OCH_3\\C_3H_4.OH\end{cases}$$

auf. Durch Oxydation dieses Spaltungskörpers entsteht das Vanillin. — Das Vanillin kann auch aus den Vanilleschoten rein dargestellt werden. Tiemann und Haarmann[6]) wiesen nach, dass das Vanillin, aus dem Coniferin dargestellt, vollkommen identisch ist mit dem in den Vanilleschoten enthaltenen Vanillin.

Das Vanillin hat man neuerdings auch aus Acetylkreosol, ferner aus Rohrzucker, Nelkenöl, aus der Asa foetida, Sumatrabenzoë, Perubalsam, Tolubalsam dargestellt[7]).

---

[6]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. VIII.

[7]) Schmidt, Tagebl. der 58. Versamml. der Naturforscher 1885.

Die ersten und, meines Wissens nach, auch bisher die einzigen physiologischen Versuche mit dem Vanillin hat C. Preusse[8]) gemacht und in der Zeitschrift für physiologische Chemie unter dem Titel: „Ueber das Verhalten des Vanillins im Thierkörper“ veröffentlicht. Er fand folgendes: Einem mittelkräftigen Kaninchen wurde das Vanillin in täglichen Dosen von 2 g, nachdem es in warmer Milch gelöst war, in den Magen gebracht. Tage hindurch zeigte sich keine Aenderung im Befinden des Kaninchens. Nachdem es 8 g Vanillin erhalten hatte, verminderte sich die Fresslust, das Thier nahm schliesslich keine Nahrung mehr auf. Nach 16 g stellte sich lähmungsartige Schwäche der Hinterextremitäten ein, welche bis zu dem Tode, der nach 20 g eintrat, anhielt. Das Thier ging nach Auffassung von C. Preusse an Inanition zu Grunde. Dasselbe Resultat wurde auch mit einem alkoholischen Vanillenextract, welches der Rechnung nach in ca. 12 g 1 g Vanillin enthielt, erzielt. Von diesem alkoholischen Extract wurde einem zweiten Kaninchen in täglich steigenden Dosen 4—14 g als Emulsion eingegeben. Mehrere Tage hindurch zeigte sich keine Aenderung im Befinden des Kaninchens, dann verminderte sich die Fresslust, es traten Durchfälle und grosse Schwäche in den Hinterextremitäten auf und schliesslich ging das Thier nach 150 g des Extractes erheblich abgemagert zu Grunde. Die Section ergab in beiden Fällen bei jeglichem Mangel des Fettgewebes, dass der Magen völlig leer und seine Innenfläche mit einer Schicht Schleim überzogen war. Die Versuche ergaben ferner:

1. dass das Vanillin nur spurweise in den Harn übergeht und als Aethersäure ausgeschieden wird.

---

[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. Herausgegeben von Hoppe-Seiler, Strassburg. Bd. IV. pag. 203. 1880.

2. Das Vanillin wird zu Vanillinsäure im Körper oxydirt, welche zum grössten Theil als Aethersäure ausgeführt wird.

N. Schwarz[9]) erwähnt in seiner Abhandlung über das Verhalten einiger Antiseptica zu Tabaksinfusbacterien, dass das Vanillin in der Verdünnung von 1 : 2000 Tabaksinfusbacterien tödtet.

Eigene Versuche.

Da das Vanillin, wie wir gesehen haben, ein Benzolderivat ist und somit zu den sogenannten aromatischen Verbindungen gehört, so glaubte ich annehmen zu können, dass es auch die den meisten aromatischen Körpern zukommende Eigenschaft, die hemmende Wirkung auf Fäulnissprocesse, besitzen musste. Um diese Vermuthung experimentell bestätigen zu können, stellte ich folgende Versuche an:

Versuch I.

3 Standgläser werden mit je 100 ccm frisch gelassenen sauren Harns gefüllt und bei Zimmertemperatur aufgestellt.

Glas I ohne Vanillinzusatz,
Glas II mit 0,1
Glas III mit 0,3 Vanillin.

Zeit	Glas I	Glas II (1 : 1000)	Glas III (2 : 1000)
Nach 1 Tage	Der Harn	reagirt sauer	—
- 2 Tagen	Schwach sauer	sauer	—
- 3 -	Schwach sauer u. leicht trübe	Klar, sauer	—
- 5 -	Schwach alkalisch	Sauer	Sauer

[9]) N. Schwarz, Ueber das Verhalten einiger Antiseptica zu Tabaksinfusbacterien. St. Petersburg 1881.

Zeit	Glas I	Glas II (1 : 1000)	Glas III (2 : 1000)
Nach 6 Tagen	Alkalisch leicht. Geruch	Klar, sauer	Sauer
- 7 -	Stinkend	Klar, schwach sauer	Sauer
- 10 -	Verfault	Schwach sauer	Sauer
- 14 -	—	Leichte Alkalescenz	Klar, sauer
- 22 -	Stark putrid	Leichte Alkalescenz, trübe und von sehr dunkler Farbe, jedoch ohne fauligen Geruch	Sauer, von sehr dunkler Farbe
- 24 -	—	idem	idem
- 32 -	—	Stark alkalisch, jedoch ohne putriden Geruch	Sauer, von klarer, dunkelrother Farbe
- 33 -	—	Die dunkelrothe Farbe beginnt in den unteren Schichten zu schwinden	
- 40 -	—	Die untere Schicht ist trübe und von brauner Farbe, während die obere noch dunkelroth ist	Sauer, von dunkelrother Farbe
- 50 -	—	Stark alkalisch, ohne putriden Geruch. Sonst unverändert	Sauer, von dunkelrother Farbe

Versuch geschlossen.

Dieser Versuch beweist deutlich, dass das Vanillin fäulnisswidrige Eigenschaft besitzt. Der Harn im Glase II bildete eine Vanillinlösung 1 : 1000, im Glase III 2 : 1000. Während der Harn im Glase I ohne Vanillinzusatz schon nach 6 Tagen zu faulen begann, faulte der Harn im Glase III, so lange der Versuch dauerte, nicht. Der Harn im Glase II reagirte nach 14 Tagen schwach alkalisch, wurde später trübe, doch bis zum Schluss des Versuches, also nach 50 Tagen war ein putrider Geruch nicht wahrzunehmen. Der Harn in den beiden Gläsern mit Vanillinzusatz wurde vom 22. Tage an dunkler, so dass er schliesslich, besonders im Glase III, eine dun-

kelrothe Farbe annahm. Je mehr die rothe Farbe zunahm, desto mehr verschwand der Vanillingeruch. Wahrscheinlich findet eine Zersetzung des Vanillins statt, doch was für chemische Körper dabei entstehen, vermag ich nicht anzugeben.

Versuch II.

3 Standgläser werden mit je 100 ccm schwach sauer reagirender Milch gefüllt und bei Zimmertemperatur aufgestellt. Glas I ohne Vanillinzusatz, Glas II mit 0,1, Glas III mit 0,2 Vanillin.

	Glas I	Glas II	Glas III
Nach 1 Tage	Sauer	Sauer	Schwachsauer
- 2 Tagen	idem	idem	Sauer
- 3 -	idem	idem	idem
- 4 -	Geronnen	Sauer	Sauer
- 5 -	idem	idem	idem
- 6 -	—	Geronnen	Sauer
- 7 -	—	—	idem
- 8 -	—	—	Geronnen
- 10 -		Leicht fauliger Geruch	
- 12 -		Stark fauliger Geruch	
		Versuch geschlossen	

Das Vanillin ist, wie man aus diesem Versuch ersieht, im Stande, die Gerinnung der Milch zu verzögern und würde gewiss auch das Sauerwerden der Milch aufhalten können, doch gelang es mir nicht ganz frische Milch zu meinen Versuchen zu erhalten. Merkwürdiger Weise wurde aber der Fäulnissprocess der Milch durch das Vanillin nicht im Geringsten aufgehalten, was doch eigentlich nach dem vorhergehenden Versuch zu erwarten war. In allen drei Gläsern trat, obgleich die Gerinnung um mehrere Tage verzögert wurde, zu gleicher Zeit die Fäulniss ein. Ich habe diesen Versuch mehrere Mal wiederholt, doch stets dasselbe Resultat erhalten.

Bemerken will ich noch, dass ich das Vanillin nicht in Substanz, sondern in Lösung zur Milch hinzufügte.

Um die antifermentative Wirkung des Vanillins, die ich nach diesen Versuchen mit Bestimmtheit annehmen konnte, näher zu studiren, stellte ich folgende Gährungsversuche an.

Versuch III.

2 Gährungsröhrchen werden mit einer 2% Traubenzuckerlösung gefüllt, in jedes 1,0 Hefe gelegt und bei Zimmertemperatur aufgestellt. Glas I bleibt ohne, Glas II erhält einen Zusatz von 0,03 Vanillin, so dass es eine Vanillinlösung von 1 pro mille enthielt. Nach 24 Stunden war in beiden Gährungsröhrchen die Gährung gleich vorgeschritten, doch kam es mir vor, dass der Gährungsprocess im Glase II etwas verzögert wurde. Ich beschloss daher unter Anwendung einer exacteren Methode den Versuch zu wiederholen.

Versuch IV.

5 Glascylinder werden mit je 20 ccm einer 2% Traubenzuckerlösung, deren Procentgehalt an Zucker mit dem Polarisationsapparat genau bestimmt war, gefüllt und in jedes 1,0 Hefe gelegt.

Glas I bleibt ohne, Glas II erhält einen Zusatz von 0,02 (1 : 1000), Glas III 0,04 (1 : 500), Glas IV 0,1 (1 : 200), Glas V 0,2 (1 : 100) Vanillin. Die Gläser werden gemeinschaftlich bei 25° C. aufgestellt.

Nach 2 Stunden werden die Gährungsflüssigkeiten einmal aufgekocht, filtrirt und mit dem Polarisationsapparat der Zuckergehalt bestimmt. Glas I ohne Vanillin enthält keine Spur von Zucker, Glas II (mit 1 : 1000) enthält keine Spur von Zucker, Glas III (1 : 500) enthält 0,2% Zucker, Glas IV (1 : 200) enthält 0,4% Zucker, Glas V (1 : 100) enthält 0,4% Zucker.

Das Resultat dieses Versuches ist so in die Augen springend, dass es wohl kaum eines Commentars bedarf. Es fragte sich aber, ob nicht vielleicht das Vanillin die Polarisationsebene dreht oder eine Kupferlösung reducirt, also den Zuckergehalt in den Gläsern III, IV, V vortäuscht. Ich untersuchte daher eine 1 % Vanillinlösung mit dem Polarisationsapparat, doch drehte die Vanillinlösung weder die Polarisationsebene, noch reducirte sie eine Kupferlösung wie Zucker.

Ich beschloss den Versuch nochmals zu wiederholen und die Flüssigkeiten kürzere Zeit gähren zu lassen, um auch in den Gläsern I und II noch Zucker vorzufinden.

Versuch V.

6 Glascylinder werden mit je 20 ccm einer 2,26 %, mit dem Polarisationsapparat bestimmten Traubenzuckerlösung gefüllt, in jedes 1,0 Hefe gelegt und gemeinschaftlich bei 23° C. im Trockenraum aufgestellt und 1 Stunde gähren gelassen. Glas I bleibt ohne Vanillinzusatz, Glas II erhält 0,02 Vanillin (1 : 1000), Glas III 0,04 (1 : 500), Glas IV 0,1 (1 : 200), Glas V 0,2 (1 : 100), Glas VI 0,4 (1 : 50). Nach einer Stunde Gährung wurden die Traubenzuckerlösungen einmal aufgekocht, filtrirt und mit dem Polarisationsapparat der Zuckergehalt bestimmt.

Glas I ohne Vanillinzusatz enthält . . 0,4 % Zucker.
Glas II mit einem Vanillinzusatz v. 1:1000 1,0 % „
Glas III. Der Glascylinder platzte beim Aufkochen.
Glas IV mit einem Vanillinzusatz v. 1:200 1,3 % Zucker.
Glas V. Der Glascylinder platzte beim Aufkochen.
Glas VI mit einem Vanillinzusatz v. 2:100 2,0 % Zucker.

Bei diesem Versuch widerfuhr mir das Unglück, dass zwei Glascylinder beim Aufkochen der Gährungsflüssigkeiten platzten. Doch, obgleich die Resultate bei

Glas III und V im Protokoll fehlen, ist das Ergebniss des Versuches doch ein interessantes.

Man ersieht aus demselben, dass mit Zunahme des Procentgehaltes an Vanillin die Gährung entsprechend aufgehalten wird. Ich stellte noch einen Controllversuch an und das Resultat war folgendes:

Versuch VI.

6 Glascylinder werden mit je 20 ccm einer 2% Traubenzuckerlösung gefüllt, in jeder 1,0 Hefe gelegt und gemeinschaftlich bei 23° C. im Trockenraume aufgestellt.

Nach einer Stunde Gährung werden die Flüssigkeiten wie in dem vorhergehenden Versuch behandelt und untersucht.

Glas I	ohne Vanillinzusatz enthält . .	0,8%	Zucker
Glas II	mit einem Vanillinzusatz von 1:1000	1,0%	„
Glas III	„ „ „ „ 1:500	1,3%	„
Glas IV	„ „ „ „ 1:200	1,5%	„
Glas V	„ „ „ „ 1:100	1,7%	„
Glas VI	„ „ „ „ 2:100	1,8%	„

Das Resultat ist dasselbe wie bei den vorhergehenden Versuchen.

Man ersieht daraus, dass das Vanillin neben seinen fäulnisswidrigen auch gährungshemmende Eigenschaften besitzt. Jedoch ist das Vanillin auch in der stärksten Lösung, die allerdings wegen seiner Schwerlöslichkeit nur eine 2% ist, nicht im Stande, die Gährung vollkommen aufzuhalten, wohl aber zu verzögern. Hier, wie bei allen folgenden Versuchen wirkt die Schwerlöslichkeit des Vanillins sehr störend; schon in einer 2% Lösung beginnt das Vanillin sich auszuscheiden, so dass man die 2% Vanillinlösung kaum als solche betrachten kann, sonders als etwa 1,8%. Die Wirkung

würde daher wohl eine noch weitergehende sein, da man nach dem bekannten Satz „corpora non agunt nisi fluida“ nur den gelösten Theil des Vanillins als wirkend voraussetzen darf.

Es fragte sich nach diesen Versuchen, ob auch die Wirkung ungeformter Fermente durch das Vanillin beeinflusst wird. Dieses habe ich beim Pepsin untersucht und folgende Resultate erhalten.

Versuch VII.

2 Glascylinder werden bei 40° C. im Brutofen aufgestellt, jeder erhält 10 g grob gehacktes Hühnereiweiss, 0,05 Pepsin, 75,0 Wasser und 1,25 Salzsäure. Glas I bleibt ohne, Glas II erhält einen Zusatz von 0,1 Vanillin. Nach 6 Stunden wird der Versuch unterbrochen und die Eiweissreste auf Fliesspapier getrocknet. In Glas I beträgt der Rest 7,93, also sind 10,0—7,93 = 2,07 Eiweiss verdaut. In Glas II beträgt der Rest 7,455, also 2,5 Eiweiss verdaut. In beiden Gläsern ist also ungefähr gleichviel Eiweiss verdaut. Das Vanillin beeinflusst demnach in 1‰ Lösung die Pepsinverdauung nicht.

Versuch VIII.

2 Glascylinder werden mit je 10 g grob gehacktes Hühnereiweiss, 0,05 Pepsin, 75,0 Wasser, 1,25 Salzsäure bei 40° C. im Brutofen aufgestellt. Glas I bleibt ohne, Glas II erhält einen Zusatz von 0,75 Vanillin, also 1:100.

Nach 6 Stunden wird der Versuch unterbrochen und die Eiweissreste auf Fliesspapier getrocknet. In Glas I beträgt der Eiweissrest 4,10, es sind demnach 10—4,10 = 5,9 Eiweiss verdaut.

In Glas II beträgt der Eiweissrest 7,55, demnach sind 10—7,55 = 2,25 Eiweiss verdaut.

Versuch IX.

2 Glascylinder werden mit je 10 g Eiweiss, 0,05 Pepsin, 75,0 Wasser, 1,25 Salzsäure bei 40° C. im Brutofen aufgestellt. Glas I bleibt ohne, Glas II mit 0,35 Vanillin, also 0,5 : 100. Nach 16 Stunden wird der Versuch unterbrochen und die Eiweissreste gewogen.

In Glas I sind 5,9 Eiweiss verdaut.

In Glas II sind 2,45 Eiweiss verdaut.

Diese Versuche beweisen, dass das Vanillin in 0,5—1% Lösung die Pepsinverdauung wesentlich beeinflusst, denn in den Gläsern ohne Vanillinzusatz wurden ungefähr 3,5 Eiweiss mehr verdaut.

Wenn wir die Resultate der Versuche I—IX überblicken, so beweisen sie alle, dass das Vanillin ein Desinficiens ist und die Wirkung sowohl geformter, wie auch ungeformter Fermente zu hemmen im Stande ist. N. Schwarz will, wie ich in der Einleitung erwähnte, die Beobachtung gemacht haben, dass das Vanillin in einer Lösung von 1:2000 Tabaksinfusbacterien tödtet. Es war daher von Interesse zu entscheiden, ob das Vanillin den so schwer zu tödtenden Milzbrandsporen feindlich sei. Ich liess mit Milzbrandsporen inficirte Seidenfäden 48 Stunden in einer 2% Vanillinlösung liegen, ohne dass die Milzbrandsporen entwickelungsunfähig geworden wären.

Damit verlasse ich diese Versuchsreihe und wende mich zu den Beobachtungen der Vanillinwirkung an Fröschen.

Da das Vanillin sich in Wasser nur schwer und in geringen Mengen löst, eine 1procentige Vanillinlösung aber beim Frosche keine toxischen Erscheinungen hervorrief, so handelte es sich es sich zunächst, ein besseres Lösungsmittel als Wasser für das Vanillin zu

finden. Ich untersuchte die Löslichkeit des Vanillins in fetten Oelen und fand, dass es sich verhältnissmässig leicht in Olivenöl löst. Die stärkste Lösung, die ich mit Olivenöl herstellen konnte, war eine 5procentige.

Mit dieser 5procentigen Vanillinlösung machte ich zunächst einen Orientirungsversuch und injicirte einem mittelgrossen Frosche $^1/_2$ ccm der 5procentigen Lösung unter die Rückenhaut. Nach 30 Minuten war der Frosch vollständig gelähmt; die Reflexerregbarkeit schien mir auch herabgesetzt zu sein. Am anderen Morgen war der Frosch todt.

Gestützt auf das Resultat dieses Orientirungsversuches, stellte ich folgende Untersuchungen über die Wirkung des Vanillins auf Fröschen an.

Versuch X.

Zeit	Bemerkungen
12.—	Einem ziemlich grossen Frosche wird $^1/_2$ ccm einer 5procentigen Vanillinlösung, also 0,025 Vanillin unter die Rückenhaut injicirt.
12.10	Der Frosch springt ungeschickt umher, gleitet jedoch bei jedem Versuch zu springen mit den Hinterextremitäten aus.
12.15	Ist nicht im Stande zu springen, lässt sich auf den Rücken legen.
12.17	Die ausgestreckten Hinterextremitäten werden langsam und mit sichtbarer Anstrengung herangezogen.
12.35	Kann sich nicht bewegen.
12.45	Die ausgestreckten Hinterextremitäten werden sehr langsam nach einiger Zeit herangezogen.
1.—	Vollständig gelähmt. Die ausgestreckten Hinterextremitäten werden nicht mehr herangezogen. Beim Berühren treten fibrilläre Zuckungen in der Rumpfmuskulatur und in den Extremitäten auf.
1.30	Status idem.
1.50	Der Frosch macht Versuche, sich zu bewegen, es treten fibrilläre Zuckungen auf, und es gelingt ihm, ein aus-

Zeit	Bemerkungen
	gestrecktes Bein etwas zu bewegen, ohne es jedoch heranziehen zu können.
2.—	Der Frosch ist noch vollständig gelähmt.
3.—	Der Frosch ist wieder im Stande, die ausgestreckten Extremitäten heranzuziehen.
5.30	Kann wieder unbeholfen herumkriechen.
7.—	Hüpft unbeholfen umher, dabei gleiten die Hinterextremitäten aus.
7.10	Lässt sich auf den Rücken legen.
8.—	Kann wieder hüpfen, die ausgestreckten Extremitäten werden sofort herangezogen, lässt sich nicht mehr auf den Rücken legen. Ist aber sonst sehr träge.
11.—	Bei Berührung hüpft der Frosch, jedoch noch etwas ungeschickt.
3.—	Am andern Morgen hat sich der Frosch vollständig erholt und ist ganz mobil.
	Versuch geschlossen.

Versuch XI.

Zeit	Bemerkungen
1.—	Ein kleiner Frosch erhält $^1/_2$ ccm einer 2procentigen Vanillinlösung, also 0,01 Vanillin, unter die Rückenhaut injicirt.
1.5	Der Frosch springt unruhig umher, macht tiefe Inspirationsbewegungen.
1.7	Beim Versuch, zu springen, gleitet er mit den Hinterextremitäten aus, kriecht darauf ungeschickt umher.
1.15	Ist nicht im Stande zu springen oder sich kriechend von der Stelle zu bewegen.
1.17	Lässt sich auf den Rücken legen.
1.30	Die ausgestreckten Extremitäten werden langsam herangezogen.
1.40	Vollständig gelähmt.
1.50	Der Frosch liegt wie todt da, keine Cornealreflexe und erst auf starkes Kneifen erfolgt eine Reaction durch Zuckung.
2.—	Status idem.

Zeit	Bemerkungen
2.30	Der Frosch zuckt bei der leisesten Berührung zusammen und versucht die ausgestreckten Extremitäten heranzuziehen, was ihm nach längerer Zeit sehr unvollkommen gelingt.
3.30	Status idem.
5.30	Der Frosch kann wieder unbeholfen springen.
7.—	Der Frosch hat sich wieder vollkommen erholt, hüpft, lässt sich nicht auf den Rücken legen, die abgezogenen Extremitäten werden sofort herangezogen.
	Am andern Morgen ist der Frosch ganz mobil und hüpft wie ein vollkommen gesunder.
	Versuch geschlossen.

Versuch XII.

Zeit	Bemerkungen
11.—	Ein Frosch von mittlerer Grösse erhält $^1/_4$ ccm einer 3procentigen Vanillinlösung, also 0,0075 Vanillin, unter die Rückenhaut injicirt.
11.5	Der Frosch ist sehr unruhig, macht tiefe Inspirationsbewegungen.
11.20	Der Frosch ist wieder ruhig, Respiration tief und angestrengt, zeigt aber sonst keine Veränderung im Befinden.
11.30	Die abgezogenen Extremitäten werden sofort herangezogen.
11.50	Keine Veränderung im Befinden.
12.—	Hüpft wie ein gesunder Frosch.
1.—	Status idem.
	Versuch geschlossen.

Nach diesen Versuchen kann kein Zweifel bestehen, dass das Vanillin in Dosen von 0,015—0,025 subcutan injicirt die Frösche vollständig lähmt, während nach einer subcutanen Injection von 0,0075 Vanillin keine lähmungsartigen Erscheinungen auftraten. Die Lähmung tritt auffallend schnell ein. Ungefähr 10 Minuten nach der sub-

cutanen Injection werden die Frösche ungeschickt in ihren Bewegungen und nach 40—60 Minuten sind sie vollständig gelähmt. Eine Stunde lang bleibt der Frosch vollständig gelähmt, alsdann beginnt die Lähmung allmählig nachzulassen und nach 6—8 Stunden nach der Injection erholen sich die Frösche vollständig von der Vanillinwirkung. Die Lähmung trat an allen Extremitäten gleichzeitig auf, so dass ich den muthmasslichen Schluss ziehen konnte, dass die Lähmung vom Rückenmark ausgehe. Doch behielt ich mir die exacte Entscheidung dieser Frage für spätere Versuche vor und untersuchte zuerst, ob das Vanillin irgend eine Wirkung auf das Froschherz ausübt. Da die Wirkungen nicht bedeutend waren und die Resultate der vielen Versuche dieser Art, die ich an Fröschen machte, sich gleichblieben, so gebe ich nur die Ergebnisse zweier Versuche an dieser Stelle wieder.

Versuch XIII.

Zeit	Pulsfrequenz	Bemerkungen
10.—	25	Ein mittelgrosser Frosch wird aufgespannt. Einschneiden eines Herzfensters.
10.5	24	Subcutane Injection von $^1/_2$ ccm einer 5 procentigen Vanillinlösung.
10.10	22	
10.15	22	
10.30	21	Der Frosch ist gelähmt.
10.45	21	
10.50		Erhält noch einen $^1/_2$ ccm einer 5 procentigen Vanillinlösung injicirt.
11.—	21	
11.30	18	
11.45	17	Sehr schwache Herzaction.
12.—	17	
12.45	16	Kaum sichtbare Herzcontraction.
2.—	19	Das Herz schlägt etwas kräftiger.

Zeit	Pulsfrequenz	Bemerkungen
3.—	20	Sehr schwache Herzaction.
4.—	19	Kaum sichtbare Herzaction.
6.—	17	Der Frosch ist noch vollständig gelähmt.
8.—	18	Am anderen Morgen ist der Frosch todt, das Herz steht in der Diastole.
		Versuch geschlossen.

Versuch XIV.

Zeit	Pulsfrequenz	Bemerkungen
10.—	24	Ein mittelgrosser Frosch wird aufgespannt.
	24	Einschneiden eines Herzfensters.
10.5	23	Subcutane Injection von $^1/_2$ ccm einer 5 procentigen Vanillinlösung.
10.15	21	
10.30	21	
10.45	19	Der Frosch ist gelähmt.
11.—	18	
11.15	18	
11.30	18	
11.45	17	Schwache Herzaction.
12.—	17	
12.45	18	
1.15	20	Der Frosch ist noch vollständig gelähmt.
2.—	21	
3.—	23	
4.—	24	Ziemlich kräftige Herzaction.
6.—	24	Die Lähmung hat nachgelassen.
8.—	24	
		Versuch geschlossen.

Das Vanillin beeinflusst, wie man aus diesen Versuchen ersehen kann, die Herzfrequenz, doch nur in einem sehr geringen Grade. Die Herzfrequenz wurde gewöhnlich um 8—10 Schläge in der Minute verringert, die Herzaction dagegen sehr geschwächt. Ueberstieg

die Dosis Vanillin 0,025 nicht, so erholte sich der Frosch, die Herzfrequenz erreichte ihre alte Höhe und die Herzpulsationen wurden wieder kräftiger. Wurde aber die doppelte Dosis Vanillin 0,05 injicirt, so blieb die Herzpulsation schwach, die Herzfrequenz wurde aber nicht stärker beeinflusst als wie nach der halben Dosis, erreichte jedoch nicht ihre alte Höhe. Was nun die Athmung anbetrifft, so konnte ich deutliche, bei allen Versuchen sich wiederholende Erscheinungen, die ich dem Vanillin hätte zuschreiben können, nicht beobachten. Gleich nach der subcutanen Injection der Vanillinlösung traten gewöhnlich angestrengte und tiefe Inspirationsbewegungen auf. Nach einiger Zeit sank die Athemfrequenz bei einigen Fröschen sehr bedeutend, ja bei manchen hörten die Respirationsbewegungen vollkommen auf, bei anderen dagegen blieb die Athmung unverändert.

Die Frage, ob die Lähmung vom Rückenmark ausgehe oder eine peripherische sei, blieb bei diesen Versuchen noch unentschieden. Die Betrachtungen der allgemeinen Lähmungserscheinungen beim Frosch, namentlich das Auftreten der fibrillären Muskelzuckungen machten a priori die Annahme unwahrscheinlich, dass das Vanillin einen lähmenden Einfluss auf die motorischen Nerven ausübt, die Lähmung also eine peripherische sei. Um diese Frage exact zu entscheiden, stelle ich folgenden Versuch an.

Versuch XV.

Es wurden 2 Frösche in der Bauchlage aufgepannt und jedem der linke N. ischiadicus herauspräparirt und hoch oben an der Hüfte durchschnitten. Nachdem ich bei beiden Fröschen die Erregbarkeit der Muskeln mit dem du Bois-Reymond'schen Schlitteninductorium festgestellt hatte, injicirte ich $^1/_2$ ccm einer 5procentigen Vanillinlösung. Der Versuch ergab ein negatives Resultat. Als die Frösche vollständig gelähmt waren, konnte ich mit

derselben Stromstärke, wie vor der Injection, eine Zuckung der Hinterextremitäten erzeugen.

Die Lähmung ist demnach centraler Natur und geht vom Rückenmark aus.

Ich hatte bei den gelähmten Fröschen ferner die Bemerkung gemacht, dass die Reflexe bei manchen ganz aufgehoben, bei manchen nur verzögert wurden. Um das Wesen dieser Reflexlähmung näher kennen zu lernen, machte ich folgende Versuche, die nach der Türk'schen Methode ausgeführt wurden.

Versuch XVI.

Ein Frosch, welcher 24 Stunden zuvor decapitirt worden ist, wird an einem Stativ suspendirt. Nach der Türk'schen Methode wird die Zeit bis zum Eintritt des Reflexes vermittelst eines Metronom, auf 60 gestellt, gemessen.

Zeit	Anzahl der Metronomschläge bis Eintritt des Reflexes	Bemerkungen
11.—	20	
11.30	18	
11.45	18	
12.—	20	Subcutane Injection von $^1/_2$ ccm einer 5procentigen Vanillinlösung.
12.05	18	
12.15	18	
12.45	18	
1.—	18	Der Frosch ist gelähmt, ist nicht im
1.15	40	Stande, die Hinterextremitäten aus der Schwefelsäurelösung zu ziehen, es treten beim Versuch sehr starke fibrilläre Zuckungen auf.
1.30	57	dito.
1.45	35	
2.—	18	dito.
2.15	34	
2.30	25	
2.45	45	dito.

Versuch geschlossen.

Versuch XVII.

Ein Frosch, der Tags zuvor decapitirt worden ist, wird suspendirt und die Reflexe nach demselben Verfahren, wie im vorigen Versuch, gemessen.

Zeit	Anzahl der Metronomschläge	Bemerkungen
11.—	8	
11.30	10	
11.45	8	
12.—	8	Subcutane Injection von ½ ccm einer 5% Vanillinlösung.
12.5	15	
12.10	15	
12.30	15	
12.45	15	Der Frosch ist vollständig gelähmt, ist nicht im Stande, die Hinterextremitäten aus der Schwefelsäurelösung zu ziehen, es treten fibrilläre Zuckungen auf.
1.—	10	dito.
1.15	8	dito.
1.30	14	
2.—	15	
2.15	15	
2.30	17	Scheinbar todt.
2.45	kein Reflex	Todt.

Versuch geschlossen.

Versuch XVIII.

Ein Frosch, der Tags zuvor decapetirt, wird suspendirt und die Reflexe nach der Türk'schen Methode gemessen.

Zeit	Anzahl der Metronomschläge	Bemerkungen
10.—	8	
10.30	8	Subcutane Injection von $^1/_2$ ccm einer 5% Vanillinlösung.
10.35	kein Reflex	
10.45	13	
11.—	13	
11.30	17	Gelähmt, es treten fibrilläre Zuckungen auf.
11.45	15	
12.—	20	
12.15	20	
12.30	24	
12.45	22	
1.—	20	
1·15	12	
1.30	10	

Versuch XIX.

Ein Frosch, der Tags zuvor decapitirt worden ist, wird suspendirt und die Reflexe nach der Türk'schen Methode gemessen.

Zeit	Anzahl der Metronomschläge	Bemerkungen
10.—	10	
10.30	10	Subcutane Injection von $^1/_2$ ccm einer 5 procentigen Vanillinlösung.
10.40	15	
10.45	13	
11.—	13	
11.15	15	Zieht die Extremitäten langsam und unvollkommen aus der Schwefelsäurelösung, starke fibrilläre Zuckungen.
11.30	15	
11.45	12	
12.—	12	
12.45	25	dito.
1.—	29	„
1.15	13	
1.45	14	

Versuch geschlossen.

Versuch XX.

Ein Frosch, der vor 24 Stunden decapitirt worden ist, wird am Stativ suspendirt und die Reflexe nach der Türk'schen Methode gemessen.

Zeit	Anzahl der Metronomschläge	Bemerkungen
10.—	8	
10.30	8	Subcutane Injection von $^1/_2$ ccm einer 5 procentigen Vanillinlösung.
10.40	kein Reflex	
10.45	12	
11.—	24	gelähmt.
11.15	50	treten fibrilläre Zuckungen auf.
11.30	95	dito
11.45	100	-
12.—	30	-
12.15	30	-
12.45	37	-
1.—	13	-
1.15	12	-

Versuch geschlossen.

Aus diesen 5 Versuchen, die ich nach der bekannten Türk'schen Methode machte, geht hervor, dass das Vanillin die Reflexerregbarkeit bedeutend herabsetzt. Die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit beginnt in der Regel vor der Lähmung einzutreten, erreicht aber ihren höchsten Grad erst nach vollständiger Lähmung des Frosches. Die Frösche waren nach Eintritt der vollständigen Lähmung nicht im Stande, die Hinterextremitäten aus der Schwefelsäurelösung zu ziehen, es traten dagegen starke fibrilläre Muskelzuckungen auf.

Wir sehen ferner, dass die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit ebenso wie die Lähmung nur eine vorübergehende ist, und zwar ist sie von kürzerer Dauer als die Lähmung. Bei meinen früheren Versuchen, wie

z. B. im Versuch XI, hatte ich die Beobachtung gemacht, dass der Cornealreflex bei manchen Fröschen vollständig aufgehoben, während er bei anderen nur stark verzögert wird.

Wenn wir die Resultate dieser Versuche an Fröschen kurz zusammenfassen, so ergeben sie folgendes:

1. Das Vanillin lähmt die Frösche vollständig, die Lähmung ist aber nur eine vorübergehende.
2. Die Lähmung ist centraler Natur und geht vom Rückenmark aus.
3. Das Vanillin setzt die Reflexerregbarkeit herab.
4. Die Herzfrequenz wird unbedeutend vermindert.

Dieses waren meine Beobachtungen über die toxische Wirkung des Vanillins an Kaltblütern. Ich wende mich nun zu den Versuchen, die ich mit dem Vanillin an Warmblütern angestellt habe.

Die Thierversuche, die C. Preusse mit Kaninchen machte und die ich in der Einleitung ausführlich referirt habe, zeigen, dass das Vanillin eine ziemlich harmlose Substanz ist, denn erst nach Gaben von 8 g beobachtete C. Preusse das Auftreten der ersten toxischen Erscheinungen. Auch meine Versuche an Fröschen zeigen, dass das Vanillin nur eine vorübergehende toxische Wirkung zu entfalten im Stande ist. Ich gab daher von Anfang an den Gedanken auf, die etwaigen deletären Erscheinungen, die das Vanillin nach 10—20 g an Kaninchen hervorruft, genauer zu studiren. Ich richtete aber auf einen anderen Punkt meine Aufmerksamkeit. Ausgehend von der Erwägung, dass die meisten aromatischen Verbindungen temperaturerniedrigende Eigenschaften besitzen, glaubte ich auch beim Vanillin eine solche voraussetzen zu können und stellte mehrere diesbezügliche Versuche an.

Versuch XXI.

Ein kleines Kaninchen von 1170 g Gewicht, Temperatur (anal) 38,9, Puls 120 in $^1/_2$ Minute, Athemfrequenz 46 in $^1/_2$ Minute, erhält durch die eingeführte Schlundsonde 0,5 Vanillin in 10 ccm warmer, mit etwas kohlensaurem Natron versetzter Milch gelöst. Gleich nach Schluss der Operation messe ich die Temperatur und erhalte:

Zeit	Temperatur	Puls in $^1/_2$ Minute	Athemfrequenz in $^1/_2$ Minute
10.—	38,9	120	46
11.—	38,1	120	46
12.—	38,2	120	37
1.—	39,0	120	36
2.—	39,0	120	37

Versuch geschlossen.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass das Vanillin eine temperaturerniedrigende Wirkung ausübt, die jedoch nur von kurzer Dauer ist. Die Temperatur fiel von 38,9 auf 38,1, fing aber in der nächstfolgenden Stunde wieder an zu steigen und erreichte um 1 Uhr, also 2 Stunden nach Herabsinken der Curve, wieder die alte Höhe. — Jeder, der an Kaninchen Temperaturmessungen angestellt hat, wird wissen, wie leicht man bei diesen Thieren künstlich einen grossen Temperaturabfall bewirken kann und wie grossen Täuschungen man sich bei diesen Versuchen aussetzen kann, wenn man nicht mit der grössten Vorsicht und Regelmässigkeit bei diesen Experimenten vorgeht. Man braucht ein Kaninchen nur aufzuspannen oder kalte Flüssigkeit in den Magen zu injiciren, um einen Temperaturabfall von mehreren Graden zu bewirken! Hier, wie bei allen späteren Versuchen glaube ich diese künstlich herbeigeführten, temperaturherabsetzenden Factoren ausgeschal-

tet zu haben und bin folgendermassen verfahren: Bevor ich mit den Thieren zu experimentiren anfing, wurde die Temperatur, Puls, Athemfrequenz genau gemessen. Den Thieren wurde, ohne sie aufzuspannen, der Kopfhalter aufgesetzt und durch die eingeführte Schlundsonde das Vanillin, in stark erwärmter Milch gelöst, in den Magen gebracht. Da das Vanillin in Milch sich schwer löst, so wurden 1—2 Tropfen kohlensauren Natrons hinzugefügt. Das Thermometer wurde stets gleichweit bis zu einer bestimmten Marke, welche je nach Bau der Thiere schwankte, in die Analöffnung eingeführt. Während der Messung wurde das Thier von mir auf dem Schoosse gehalten. Um jeden Irrthum zu vermeiden, wurde bei bedeutenden Temperaturabfällen die Messung zweimal kurz hintereinander ausgeführt.

Versuch XXII.

Ein mittelgrosses Kaninchen von 1290 g Gewicht, Temperatur 39,0, Puls 138, Athemfrequenz 53 in einer $^1/_2$ Minute. Das Thier erhält durch die eingeführte Schlundsonde 1,0 Vanillin in 10 ccm erwärmter und mit etwas kohlensaurem Natron versetzter Milch gelöst. Gleich nach Schluss der Operation messe ich die Temperatur und erhalte

Zeit	Temperatur	Puls in $^1/_2$ Minute	Athemfrequenz in $^1/_2$ Minute
10.—	39,0	162	70
11.—	38,6	156	53
12.—	38,3	138	45
1.—	37,6	138	40
2.—	38,9	138	50

Versuch geschlossen.

Versuch XXIII.

Ein mittelgrosses Kaninchen von 1470 g Gewicht Temperatur 38,4 Puls in $^1/_2$ M. 138,0 Athemfreq. $^1/_2$ M. 40.

Das Thier erhält durch die eingeführte Schlundsonde 1,0 Vanillin in 10 ccm warmer, mit etwas kohlensaurem Natron versetzter Milch. Gleich nach der Operation messe ich die Temperatur und erhalte

Zeit	Temperatur	Puls in $^1/_2$ Minute	Athemfrequenz in $^1/_2$ Minute
10.—	38,4	138	56
11.—	38,1	138	50
12.—	37,7	120	44
1.—	37,0	120	35
2.—	37,8	120	36
3.—	38,4	120	40

Versuch geschlossen.

In beiden Versuchen sehen wir einen ziemlich bedeutenden Temperaturabfall. Versuch XXII zeigt einen Temperaturabfall von 39,0 auf 37,6, Versuch XXIII von 38,4 auf 37,6, also in beiden ist die Temperatur um 1,4° gefallen. Die Temperaturcurve sinkt in beiden Versuchen von Stunde zu Stunde, erreicht ihren tiefsten Abfall 4 Stunden nach der Eingabe des Vanillins und steigt in den nächstfolgenden Stunden wieder rasch an.

Ich stellte hierauf noch Versuche mit 2,0 Vanillin, also mit der doppelten Quantität an, um festzustellen, ob grössere Mengen des Vanillins einen bedeutenderen oder länger andauernden Temperaturabfall bewirken.

Versuch XXIV.

Ein ziemlich grosses Kaninchen von 1500 g Gewicht Temperatur 39,1 Puls in $^1/_2$ M. 138 Athemfreq. 45.

Das Thier erhält durch die eingeführte Schlundsonde 2,0 Vanillin, in 20 ccm warmer, mit kohlensaurem Natron

versetzter Milch gelöst. Gleich nach der Operation messe ich die Temperatur und erhalte

Zeit	Temperatur	Puls in ½ Minute	Athemfrequenz in ½ Minute
10.—	39,1	156	59
11.—	38,0	138	56
12.—	38,0	138	48
1.—	38,5	138	45
2.—	38,8	138	45

Versuch geschlossen.

Das Resultat dieses Versuches hatte mich anfangs im höchsten Grade überrascht. Ich hatte erwartet, dass nach der doppelten Quantität Vanillins auch ein bedeutenderer oder länger andauernder Temperaturabfall eintreten würde, dagegen erhielt ich dasselbe Resultat wie nach 1 g Vanillin. Die Temperatur fiel von 39,1 auf 38,0 und fing nach 3 Stunden wieder an zu steigen, genau wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Thatsache, dass grössere Dosen Vanillin keinen grösseren Temperaturabfall bewirken, lässt sich wohl durch die Schwerlöslichkeit desselben erklären, denn, wenn man annimmt, dass nur gelöste Körper von der Schleimhaut des Magens und des Darmes resorbirt werden, so kann man nur den gelösten Theil des Vanillins als wirkend annehmen. Grössere Mengen von Vanillin lösen sich sehr schwer in Milch und erst nach einigen missglückten Versuchen gelang es mir 2,0 Vanillin in 20 ccm so zu lösen, dass die Lösung ohne die Schlundsonde zu verstopfen in den Magen des Kaninchens gelangte. Kühlt sich die stark erwärmte Milch auf ca. 40° C. ab, so scheidet sich ein grosser Theil des Vanillins wieder aus. Danach muss ich annehmen, dass nur geringe Quantitäten des Vanillins im gelösten Zustande den Magen und Darm passiren. Irgend eine Wirkung des Vanillins

auf Athem- und Pulsfrequenz habe ich nicht beobachten können. Auch im Befinden des Thieres trat selbst nach Dosen von 2,0 Vanillin keine Veränderung ein.

Ausser diesen Versuchen habe ich noch mehrere Controllversuche angestellt, deren Resultate ich aber, um eine Wiederholung zu vermeiden, hier nicht wiedergebe.

Dabei machte ich die Beobachtung, dass die Kaninchen sich in auffallend kurzer Zeit an das Vanillin gewöhnten und der Temperaturabfall nach mehreren Gaben ein geringerer wurde. Ein Kaninchen z. B. das beim ersten Versuch, der mit ihm gemacht wurde, nach 1,0 Vanillin einen bedeutenden Temperaturabfall von 1,4° hatte, reagirte beim dritten Versuch fast gar nicht auf Vanillin.

Dies waren meine Versuche an gesunden Thieren. Um aber eine antifebrile Wirkung des Vanillins constatiren zu können, musste ich noch Versuche an kranken Thieren anstellen. Professor Fröhner hatte die grosse Liebenswürdigkeit, mir einige kranke, fiebernde Hunde zu meinen Experimenten zur Verfügung zu stellen, wofür ich hier mit Freuden die Gelegenheit ergreife, ihm meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Versuch XXV.

Ein sehr grosser, gelbbrauner Ziehhund ist, nach der in der Hundeklinik gestellten Diagnose, an Pleuritis exsudativa erkrankt und soll ausserdem eine grosse Lungencaverne haben.

Datum	Zeit	Temperat. (anal.)	Bemerkungen
18. April	Morgens	40,2	
19. April	—	40,3	
20. April	10.—	40,3	
	11.—	40,3	Erhält 1,0 Vanillin als Pulver.

Datum	Zeit	Temperat. (anal.)	Bemerkungen
	12.—	39,5	
	1.—	39,5	
	2.—	39,7	
	3.—	39,9	
	4.—	40,3	
21. April	Morgens	39,1	Fieberfrei.
22. April	11.—	39,9	Erhält 1,0 Vanillin als Pulver,
	12.—	40,0	es gelingt jedoch dem Hunde
	1.—	40,0	einen grossen Theil des Va-
	2.—	40,1	nillins wieder auszuspeien.
	3.—	40,1	Erhält um 3 Uhr noch 1,0 Va-
	4.—	39,4	nillin.
	5.—	39,4	
	6.—	39,6	
	7.—	39,7	
23. April	Morgens	39,9	

Versuch geschlossen.

Versuch XXVI.

Ein kleiner Mops. Diagnose: Staupe.

Datum	Zeit	Temperat.	Bemerkungen
22. April	Morgens	40,2	
23. -	—	39,4	
24. -	—	39,5	
25. -	10.—	39,5	
	11.—	39,5	Erhält 2,0 Vanillin.
	12.—	39,0	
	1.—	38,9	
	2.—	39,0	
	3.—	39,1	
	4.—	39,3	
	5.—	39,5	

Versuch geschlossen.

Man ersieht aus diesen beiden Versuchen, dass sich die antifebrilen Eigenschaften des Vanillins bestätigt haben. Ich stellte den Versuch XXV mit einem sehr grossen Hunde an, der an Pleuritis exsudativa erkrankt war. Die Fiebertemperatur war mehrere Tage vor dem Versuch Morgens 40,2—40,3 anal gemessen, also kein sehr hohes Fieber, da man die Normaltemperatur des Hundes auf 39,0 anal gemessen annimmt. Am 20. April hatte der Hund ein Fieber von 40,3 und erhielt 1,0 Vanillin ungelöst als Pulver. Die Temperatur fiel in den nächstfolgenden Stunden auf 39,5, fing 3 Stunden nach der Eingabe des Vanillin wieder langsam an zu steigen und erreichte um 4 Uhr wieder 40,3°. Am nächstfolgenden Tage war das Thier fieberfrei und ich musste meinen Versuch aussetzen. Am 22. April erhält das Thier wieder 1,0 Vanillin als Pulver, es gelang aber dem Hunde einen grossen Theil des Vanillins auszuspeien. Die Temperatur fiel daher in den nächstfolgenden Stunden nicht. Um 3 Uhr gab ich dem Hunde noch 1,0 Vanillin; die Temperatur fiel auf 39,4 und begann erst 3 Stunden nach der Eingabe des Vanillins zu steigen. Im nächstfolgenden Versuch wollte ich mit einer grösseren Gabe Vanillin experimentiren. Leider waren aber in der Hundeklinik Hunde mit hohem Fieber nicht vorhanden. Ich musste daher meinen Versuch mit einem Mops anstellen, der nur ein geringes Fieber von 39,5 hatte und daher ein bedeutender Temperaturabfall auch nicht zu erwarten war. Die Temperatur fiel, wie aus dem Protokoll des Versuches zu ersehen ist von 39,5 auf 38,9; das Thier war somit nach Eingabe des Vanillins vollkommen fieberfrei geworden. Die Temperatur begann dann 4 Stunden nach der Eingabe des Vanillin wieder anzusteigen.

Wem vielleicht diese Temperaturabfälle, die das Vanillin sowohl an gesunden wie an kranken Thieren bewirkte, sehr unbedeutend erscheinen, den möchte ich auf

einige Thatsachen aufmerksam machen, die bei der Beurtheilung der antifebrilen Vanillinwirkung verdienen berücksichtigt zu werden: die kranken Hunde, mit denen ich die Versuche anstellte, hatten nur ein geringes Fieber und somit konnte ein bedeutender Temperaturabfall nicht erzielt werden. Der Hund aber, der nach Eingabe des Vanillins nicht vollkommen fieberfrei wurde, war ein sehr grosses Thier, so dass die Dosis Vanillin nicht im Verhältniss zu seiner Grösse stand. Die Temperaturversuche an gesunden Thieren ergaben, dass das Vanillin einen Temperaturabfall von höchstens 1,4° bewirkte, also auch keinen bedeutenden. Ich möchte mir aber an dieser Stelle die Bemerkung erlauben, obgleich gewiss die Thatsache genügend bekannt ist, dass unsere besten Antipyretica, wie z. B. das Antifebrin überhaupt gar keine temperaturerniedrigende Wirkung auf das gesunde Thier ausüben. Man ist gewiss berechtigt Rückschlüsse von der Wirkungsqualität eines Mittels von Thieren auf den Menschen zu machen, doch ist der Mensch viel empfindlicher als das Thier und bedarf viel kleinerer Gaben. Wenn ich auch nicht behaupten will, dass das Vanillin je eine bedeutende Stellung in der Reihe der Antipyretica einnehmen wird, so glaube ich doch berechtigt zu sein, aus meinen Versuchen den Schluss ziehen zu können, dass das Vanillin antifebrile Eigenschaften besitzt, die beim kranken Menschen von viel bedeutenderer Wirkung sein könnten, als aus meinen Versuchen an gesunden und kranken Thieren zu ersehen ist. Ausserdem hat das Vanillin den Vortheil noch, dass es selbst in Dosen von 2 g auf Warmblüter keine toxische Wirkung ausübt, ja C. Preusse beobachtete erst nach Gaben von 8 g an Kaninchen die ersten Intoxicationserscheinungen.

Ein Rückblick auf die Resultate meiner Experimente gestattet mir folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Das Vanillin hat fäulniss- und gährungshemmende Eigenschaften und beeinflusst die Wirkung sowohl geformter als auch ungeformter Fermente.
2. Das Vanillin wirkt bei Fröschen lähmend auf das Rückenmark, die Lähmung ist aber nur eine vorübergehende. Die Reflexerregbarkeit wird bedeutend herabgesetzt. Herzfrequenz etwas vermindert, Athmung gar nicht beeinflusst.
3. Das Vanillin ist für warmblütige Thiere keine toxische Substanz.
4. Das Vanillin setzt die Temperatur sowohl an gesunden wie an kranken Thieren herab.

Am Schlusse meiner Arbeit angelangt, ist es mir eine angenehme, als auch dringende Pflicht Hrn. Professor Dr. O. Liebreich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die gütige Ueberlassung des Materials, sowie Hrn. Dr. A. Langgaard für die überaus freundliche Unterstützung mit Rath und That meinen besten Dank auszusprechen.

THESEN.

I.

Das Vanillin ist für Warmblüter keine toxische Substanz.

II.

Die temperaturerniedrigende Wirkung eines Arzneimittels lässt sich an gesunden Thieren experimentell nicht feststellen.

III.

Die Aufnahme von Phthisikern in Spitäler ist vom therapeutischen Standpunkt durchaus zu verwerfen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Constantin v. Wistinghausen, evangelischer Confession, geboren am 4. October 1861 zu St. Petersburg, als Sohn des weiland Kais. russ. wirkl. Staatsrathes Dr. med. Constantin v. Wistinghausen, besuchte die deutsche St. Catharinen- und Petrikirchenschule zu St. Petersburg, absolvirte das Abiturientenexamen am Gymnasium zu Dorpat im Mai 1880. Am 16. August 1880 wurde er bei der medicinischen Facultät der Universität Dorpat immatriculirt. Im August 1882 sah er sich in Folge eines chronischen Lungenleidens genöthigt das Studium der Medicin bis zum Jahre 1884 zu unterbrechen. Am 16. Mai 1884 wurde er bei der medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatriculirt, der er bis zum Schluss seines Studiums angehörte. Am 5. März bestand er das Tentamen medicum, am 8. März 1887 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Kliniken folgender Herren:

In Dorpat: Braun, Dragendorf, A. Oettingen, A. Schmidt, C. Schmidt, L. Stieda.

In Berlin: Bardeleben, v. Bergmann, Brieger, Gerhardt, Gusserow, Henoch, Hirsch, Hofmeyer, Lassar, Leyden, Liebreich, Martin, Munk, Schoeler, Schröder, Schweigger, Virchow, Wolff.

Allen diesen seinen verehrten Lehrern spricht der Verfasser hiermit seinen aufrichtigen Dank aus.